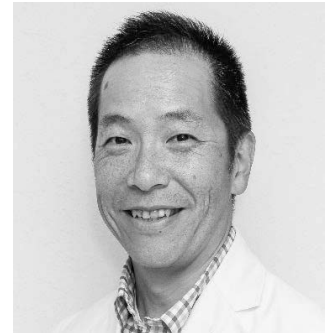


魚類の生殖細胞操作を利用した新たな養殖技法

東京海洋大学 水圏生殖工学研究所 所長 吉崎悟朗

【略歴】

1993 年 東京水産大学大学院水産学研究科博士後期課程修了水産学博士
1993 年 米国 テキサス工科大学 農学部 博士研究員
1995 年 東京水産大学水産学部資源育成学科助手
2003 年 東京海洋大学海洋科学部海洋生物資源学科准教授
2012 年 東京海洋大学海洋科学部海洋生物資源学科教授
2020 年 東京海洋大学水圏生殖工学研究所所長（併任）



【はじめに】

近年、世界の養殖生産量は急増しており、その値は全漁業生産量の 45%程度を占めるに至っている。このように諸外国では、養殖業は大きな成長産業として注目されているにもかかわらず、我が国の養殖生産量は 1980 年代以降減少に転じており、全世界の養殖生産量の 1%程度に過ぎない状況にある。我が国では、養殖適地である沿岸域の内湾はすでにそのほとんどが養殖利用されている状況において、大きな技術革新なくしては養殖生産量のさらなる増加は見込めない状況に置かれている。

【魚類の育種を加速する】

このような状況を打破するために期待される有効な方策は育種である。野生のイノシシの可食部は体重の 30%に過ぎないが、育種したブタの可食部は 70%にも至っている。このことは同じ規模の施設を使って飼育をした場合、実質生産量が“育種の力”で倍以上にまで増加したことを意味している。しかし、魚類ではその育種はまだ始まったばかりである。その原因は養殖の歴史の浅さに加え、対象魚の世代の長さが挙げられる。畜産動物の一世代は妊娠期間を含めても 2 年以下である場合が多いが、養殖クロマグロは 4 年程度、ブリ（ハマチ）は 3 年程度を必要とする。

我々は世代期間が短く飼育が容易な代理の魚種に、各種有用魚種の卵や精子を生産させることができれば、育種を大幅に加速可能であると考えた。そこで、卵や精子のおおもとの細胞である生殖幹細胞をドナーニジマスから採取し、これを免疫系が未熟で異種の細胞を拒絶することがない孵化直後のニジマス仔魚の腹腔内へと移植した^{1,2)}。その結果、腹腔内へと移植されたドナー個体由来の生殖幹細胞は宿主の生殖腺へと自発的に移動し、そこに取り込まれ機能的な卵や精子にまで分化することを明らかにした。さらにニジマスから単離した生殖幹細胞をヤマメに移植した結果、これらのヤマメはニジマスの卵や精子を生産することを明らかにした^{3,4)}。実際に、成熟に 4~6 年を要するキングサーモンの卵や精子をニジマス代理親魚を用いることで 1~2 年で生産させることにも成功している。現在、この技術とゲノム情報を駆使した育種技法を組み合わせることで、高速育種法の開発を目指した研究を遂行中である。

【サバにマグロを産ませる】

クロマグロは成熟までに時間を要するのみならず、成熟時の体重は 60~100kg 程度と極めて大型の魚種である（通常の商品サイズよりも大型に育てる必要がある）。したがって、親魚を養成するためには多大なコストと労力、スペースを必要とする。我々はサバ科の小型近縁種であるスマの孵化仔魚にクロマグロの生殖幹細胞を移植することで、わずか 8 か月齢、体重 1kg 程度の小型代理親魚にクロマグロの精子を生産させることにも成功している。現在、クロマグロの卵生産を目指した改良を進めているところである。これが実現すればクロマグロ養殖の大幅な省力化が期待される。

【凍結細胞から魚を作る】

上述のような方法を駆使して育種された優良品種が作出された際には、これらの遺伝子資源を安定的に長期間にわたり保存することが重要である。哺乳類は直径が 100 μ m 以下の小型の卵子を生産するため、受精卵を液体窒素内で半永久的に保存することが可能である。実際に畜産動物では受精卵に加え、

卵子、精子の凍結保存が遺伝子資源の長期保存法として利用されている。しかし、この方法は小型で卵黄や脂肪分が少ない卵にしか応用ができない。魚類の卵はヒトの卵子の直径で10倍以上、体積では1000倍以上であり、現代の凍結生物学の技術ではその凍結保存は全く可能になっていない。そこで、我々は直径が10 μ m程度と小型で卵黄や脂肪分が非常に少ない生殖幹細胞は凍結保存が可能であろうと考えた。実際に液体窒素内で凍結した生殖幹細胞は少なくとも6年間はその生残率が低下することなく保存可能であることを明らかにした。さらに、これらの細胞を宿主となる孵化仔魚の腹腔内へと移植すると、新鮮な細胞を移植した場合と同様に、宿主の生殖腺へと移動し、そこに取り込まれ機能的な卵や精子へと分化することが明らかになった⁵⁾。もちろん、これらの卵と精子を受精させることで完全に凍結した細胞に起源する次世代個体の作出が可能であった。これらの技術は養殖用の優良品種の遺伝子資源の長期保存のみならず、絶滅危惧種の遺伝子資源の保存にも利用され始めている。

【培養細胞から魚を作る】

もし、移植に用いるドナー生殖幹細胞をシャーレ内で無限に増殖させることができれば、これらの培養細胞と飼育が容易で短期間で成熟する小型の代理親魚のみを用いて魚類生産が可能となる。例えばクロマグロ生産の場合は、小型のサバ科魚類とシャーレ内で培養しているクロマグロの細胞のみを用いて（生きたクロマグロは全く用いずに）次世代個体の大量生産が可能になる。そこで我々はニジマスを材料に生殖幹細胞の試験管内培養に挑戦した。当初、生殖幹細胞のみでは全く培養が不可能であったが、精巣内で生殖幹細胞を取り囲んで哺育しているセルトリ細胞を株化し、これをシャーレ底面に敷き詰めたうえで生殖幹細胞を培養することで、生殖幹細胞を1か月間で40倍程度にまで増殖させることが可能になっている⁶⁾。これらの細胞も宿主となる孵化仔魚へと移植することで培養細胞に由来する卵と精子の両者の生産が可能となっており、これらの授精により培養細胞起源の魚類個体の作出が可能になっている。現在は培養期間のさらなる延長と本法の他魚種への応用を目指した研究を進めている。

【おわりに】

将来的には、飼育が容易で短期間で成熟する小型の代理親魚を数種類準備し、これらの親魚にシャーレ内で調整した種々の培養細胞、あるいは液体窒素内で凍結保存していた生殖幹細胞を移植することで、わずかに数種類の小型代理親魚があらゆる養殖魚種を生産できる系の構築を目指したい。これにより養殖用の魚類種苗の高品質化、高効率生産が可能になると期待される。

【参考文献】

- 1) Tomoyuki Okutsu, Kensuke Suzuki, Yutaka Takeuchi, Toshio Takeuchi, Goro Yoshizaki: Testicular germ cells can colonize sexually undifferentiated embryonic gonad and produce functional eggs in fish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 103; 2725~2729, 2006
- 2) Goro Yoshizaki, Masaki Ichikawa, Makoto Hayashi, Yoshiko Iwasaki, Misako Miwa, Shinya Shikina, Tomoyuki Okutsu: Sexual plasticity of ovarian germ cells in rainbow trout. *Development* 137; 1227~1230, 2010
- 3) Yutaka Takeuchi, Goro Yoshizaki, Toshio Takeuchi: Surrogate broodstock produces salmonids. *Nature* 430; 629~630, 2004
- 4) Tomoyuki Okutsu, Shinya Shikina, Megumi Kanno, Yutaka Takeuchi, Goro Yoshizaki: Production of trout offspring from triploid salmon parents. *Science* 317; 1517, 2007
- 5) Seungki Lee, Yoshiko Iwasaki, Shinya Shikina, Goro Yoshizaki: Generation of functional eggs and sperm from cryopreserved whole testes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 110; 1640~1645, 2013
- 6) Yoshiko Iwasaki-Takahashi, Shinya Shikina, Masaya Watanabe, Akira Banba, Masaru Yagisawa, Kasumi Takahashi, Ryo Fujihara, Taro Okabe, DM Valdez Jr, Akihiro Yamauchi, Goro Yoshizaki: Production of functional eggs and sperm from in vitro-expanded type A spermatogonia in rainbow trout. *Communications Biology* 3, 308, 2020